

Paris 1971

UNIVERSITE RENE DESCARTES
U.E.R de MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

THESE

N° 63

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SALMON Jean - Claude

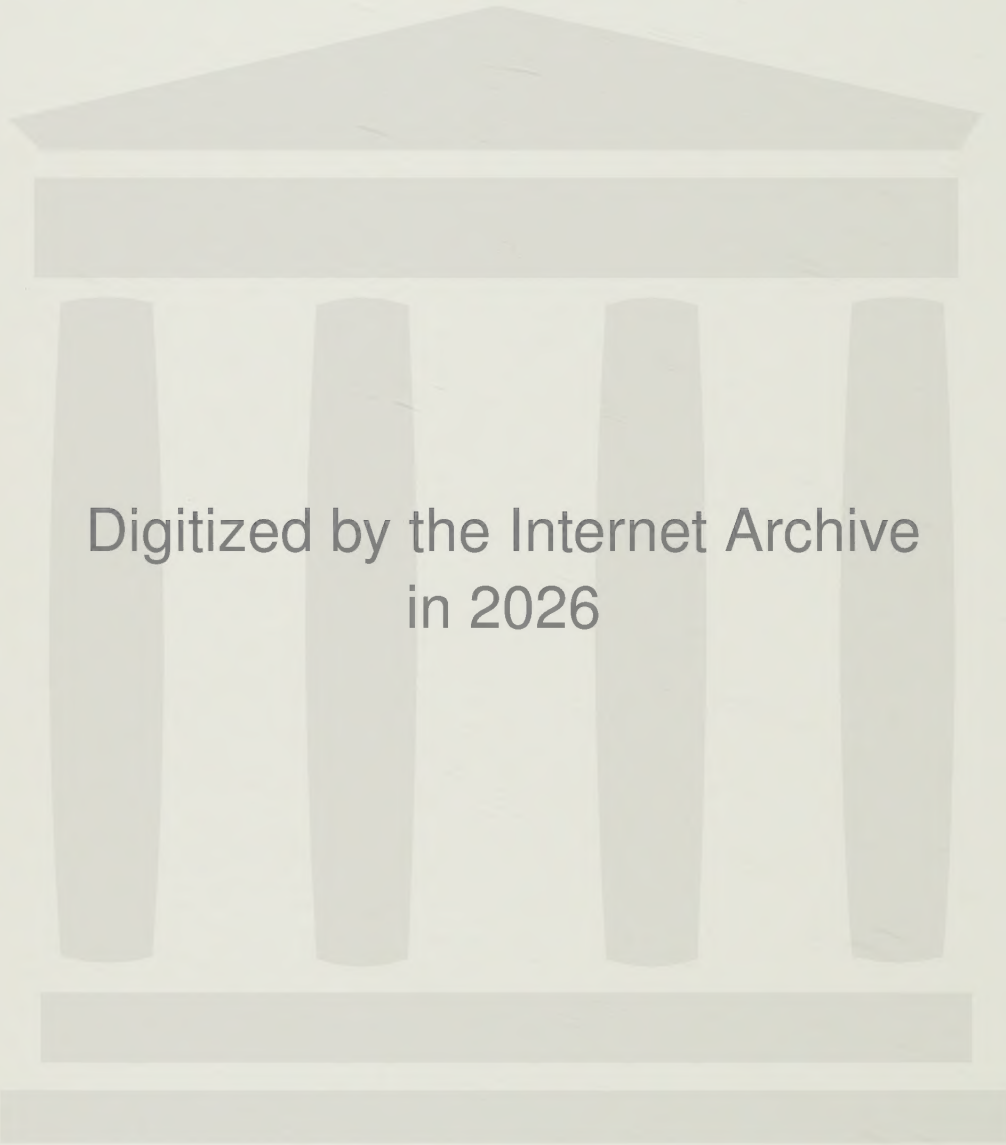
né le 19 Janvier 1943 à Outarville . Loiret .

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION
D'AVORTEMENT PAR ŒUF TRIPLOÏDE

Président : Monsieur MERGER , Professeur

*Vu :
Le Président de l'U.E.R.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550419_0005

UNIVERSITE RENE DESCARTES
U.E.R de MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d Etat)

par

SALMON Jean - Claude

né le 19 Janvier 1943 à Outarville . Loiret .

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION
D'AVORTEMENT PAR ŒUF TRIPLOÏDE

Président : Monsieur MERGER , Professeur

Vu :

Le Président de l'U.E.R.



A MA FEMME.

QUE NOTRE AMOUR RESTE INTACT AU FIL DES JOURS.

A MES FILS.

POUR LES JOIES QU'ILS ME DONNENT.

A MES PARENTS.

EN TEMOIGNAGE DE MA GRATITUDE ET DE MA
PROFONDE AFFECTION.

A MES BEAUX PARENTS.

EN TEMOIGNAGE DE TOUTE MON AFFECTION
ET DE MA RECONNAISSANCE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A MES MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS.

M. Le Professeur Agrégé HATT.

M. Le Professeur Agrégé ROUX.

M. Le Professeur Agrégé MAHOUDEAU.

M. Le Professeur Agrégé THOYER - ROZAT.

M. Le Docteur GUILLAUMIN.

M. Le Docteur TORRE.

A M. Le Docteur LEROY.

Il nous a accueilli pendant un an et demi comme interne dans son service. Nous avons toujours trouvé près de lui exemple et compréhension.

A M. Le Docteur CHADEYRON

Nous avons toujours trouvé près de vous une grande
compréhension et un exemple précieux.

Soyez en remercié.

A M. Le Professeur Agrégé PHILIPPE.

Vos connaissances nous ont été précieuses pour la
rédaction de ce travail.

En témoignage de notre gratitude.

A M. Le Professeur Agrégé ROUX.

Avec une grande compréhension, vous nous avez fait
profiter de votre savoir.

Soyez-en remercié.

A Mme Le Docteur BOUÉ.

Avec une extrême gentillesse, vous nous avez fait profiter de vos remarquables connaissances.

Avec ma gratitude.

A M. Le Professeur LEVY.

Votre grand savoir et votre rigueur intellectuelle ont
été pour nous un exemple dans notre apprentissage de cette spécialité.

Vous nous avez suggéré le sujet de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre admiration,
de notre reconnaissance et de notre dévouement.

A. M. Le Professeur MERGER .

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma
profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Parmi les anomalies chromosomiques reconnues, certaines le sont depuis plusieurs années déjà. Ainsi, dès 1959, chez des sujets viables, ont été décrites le mongolisme (trisomie 21) anomalie portant sur les autosomes; le syndrome de Turner (XO) et le syndrome de Klinefelter (XXY) portant sur les gonosomes.

La pratique de culture de tissus et d'étude du caryotype a permis de mettre en évidence de nombreuses autres aberrations chromosomiques responsables d'un défaut de développement ovulaire et embryonnaire in utéro, à l'origine d'avortement, d'accouchement prématuré ou de mort précoce du nouveau-né.

C'est à David CARR que nous devons la première étude systématique de 200 produits d'avortement spontanés (1965), mettant en évidence la présence d'anomalies chromosomiques dans 22% des oeufs examinés.

JG. BOUÉ et A. BOUÉ ont recueilli, entre 1965 et 1969, plus de mille produits d'avortement spontanés. Des cultures de tissus ont été effectuées à partir des tissus zygotiques de 743 spécimens. Parmi ces 743 cultures, 520 (70%) ont donné une prolifération cellulaire satisfaisante permettant d'établir le caryotype, 267 spécimens ont été trouvés porteurs d'une aberration chromosomique, soit 51%.

Parmi celles-ci, la triploïdie est fréquemment retrouvée dans les produits d'avortements précoces et correspondrait à 1% des conceptions.

Reconnues dans 51 observations sur les 267 cas d'aberration chromosomique, elle représente 19,1% des avortements spontanés par anomalie chromosomique.

Elle se caractérise par la présence, dans le noyau cellulaire d'un nombre de chromosomes égal à trois fois le nombre haploïde ($3n$ ou $n=23$) soit 69 chromosomes. Ces cellules vont remplacer dans l'organisme tout ou une partie plus ou moins importante des cellules diploïdes normales aboutissant à la formation d'œufs triploïdes vrais ou de mosaïque (coexistence des deux lignées cellulaires).

Cette triploïdie a pour conséquence de provoquer des malformations multiples ou la dégénérescence de l'embryon.

Ce qui l'oppose à la polyploïdie retrouvée fréquemment dans le règne végétal où cette anomalie peut être considérée comme un des facteurs de l'évolution de nombreuses espèces.

Cette rareté dans le règne animal est probablement en rapport avec la séparation des sexes, la polyploïdie perturbant gravement les processus méiotiques.

Chez l'homme, on la retrouve dans quelques observations récentes, son diagnostic étant intimement lié aux progrès des cultures de tissus et des cartes chromosomiques.

Récoltés dans des flacons contenant 50 ml d'une solution transformée de Hanks stérile, à laquelle on ajoute un million d'unités de pénicilline dès que le prélèvement est mis dans le flacon, les spécimens sont acheminés le plus rapidement possible, au laboratoire et maintenus à + 4° C.

Après un examen macroscopique permettant de reconnaître et de sélectionner les tissus ovulaires, divers fragments de différents tissus sont prélevés aseptiquement et mis en culture.

La technique de culture en explants sur couche de plasma semble la plus adaptée. Les explants sont disposés sur une lamelle posée sur le fond d'une boîte de Pétri. 100 à 200 explants sont mis en culture pour chaque spécimen. Le milieu nutritif est le milieu B M E de Eagle avec 10% de sérum de veau.

Incubées dans des étuves hermétiques à pH constant (7,3), les cellules sont régulièrement suivies par examen au microscope inversé.

Une à trois semaines après la mise en culture, les préparations chromosomiques sont faites directement sur la lamelle.

L'observation que nous nous proposons d'étudier présente un certain nombre de particularités:

- Cette grossesse ne s'est pas déroulée normalement et n'a pas évoluée jusqu'au terme (accouchement prématuré à 6 mois).
- Elle a été suivie en raison de ces anomalies sur le plan chimique, électrique (Electrocardiographie foetale) et biologique.
- Une étude anatomique macroscopique et microscopique du fœtus et du placenta a été faite, en raison de malformations constatées dès la naissance.

.../..

Du fait de ces particularités hormonales, elle pose le problème des rapports entre les aspects pseudo-molaires des triploïdies et la môle classique.

OBSERVATION

ETUDE CLINIQUE

Madame CHAV. Stéphanie, 31 ans, quatrième geste, quatrième pare, est admise dans le service du Professeur LEVY (Centre Médico-Chirurgical FOCH) pour des métrorragies.

Ses antécédents sont très simples :

- Il n'existe aucune tare dans sa famille (parents et collatéraux sont tous vivants et bien portants).
 - Le procréateur a 39 ans et est bien portant.
 - Il n'existe pas de consanguinité.
 - Sur le plan physiologique, les premières règles sont apparues à l'âge de 13 ans; elles sont régulières et durent 6 jours; les cycles sont de 30 jours.
 - Enfin, elle a accouché normalement d'une fille de 3300 g en 1963
d'un garçon de 3000 g en 1965
d'un garçon de 3300 g en 1967
(Octobre)
- tous vivants et en bonne santé.

Après son dernier accouchement, Madame CHAV. consulte son médecin traitant en décembre 1967 pour absence de retour de couches. Celui-ci prescrit alors un traitement par une association oestro-progestive (Norethindrone + Ethinyl-Oestradiol) pendant 21 jour

Ce traitement sera suivi du 15 décembre 1967 au 5 janvier 1968 et ne sera pas suivi d'une hémorragie de privation. Un nouveau cycle, du 13 janvier au 6 février 1968 ne sera pas suivi de pertes sanguines.

Devant cette aménorrhée persistante, la malade consulte de nouveau en mars 1968. Un traitement séquentiel par Ethy 11 et Lutestral est entrepris. L'échec de cette dernière thérapeutique entraîne une nouvelle consultation au cours de laquelle le diagnostic de grossesse est porté.

Puis, durant le mois de mai, devant l'association de métrorragies et d'un utérus trop augmenté de volume pour le terme présumé (21 cm de hauteur utérine pour une grossesse de 4 mois 1/2), le diagnostic de môle hydatiforme est évoqué et entraîne l'admission de la malade dans le service.

En plus de l'excès de volume utérin, l'examen retrouve dans le cul de sac vaginal gauche, une masse annexielle, masse douloureuse, reconnue comme étant un kyste de l'ovaire.

Sur le plan général, il faut relever aussi que la pression artérielle est à 16/10, que la prise pondérale, bien que non chiffrée, semble importante et, enfin, qu'il existe une albuminurie modérée, mais franche à 0,65 g/l.

Par ailleurs, le fond d'oeil est normal, le piézogramme carotidien est normal (intermédiaire entre le type 1 et le type 2).

Enfin, un titrage des prolans urinaires montre une hyperprolanurie à 80 000 U L (Laboratoire du Professeur Hinglais), traduisant une activité placentaire pathologique.

Fait très important, le tracé d'enregistrement de l'électrocardiogramme foetal met en évidence des complexes foetaux indiscutables.

Tous ces faits nous font conclure au diagnostic de môle embryonnée et nous font éliminer les diagnostics d'abord envisagés :

- de métrorragies, d'origine cervicale : les frottis de cyto-détection étant de classe II,
- de grossesse gémellaire : le tracé électrocardiographique foetal ne montrant aucun signe en sa faveur .

A été éliminée aussi : l'insertion basse du placenta.

Puis les métrorragies cessent et la malade sort du service, après un nouvel électrocardiogramme foetal. Le tracé est identique à celui du premier.

La malade est de nouveau hospitalisée le 15 juillet pour réapparition des métrorragies. A l'examen obstétrical, la hauteur utérine est de 22 cms. Les bruits du coeur sont bien perçus à l'auscultation, de même que les mouvements actifs. Au toucher vaginal le col est court et fermé.

L'examen général montre en outre :

- La persistance d'une hypertension artérielle à 15/10, accompagnée d'une protéinurie à 0,60 g/l.
- L'existence de vomissements d'apparition récente, qui complètent le tableau "toxique" de cette grossesse, souvent retrouvée dans les môles.

Par ailleurs, un nouvel électrocardiogramme foetal montre des complexes foetaux, réguliers.

La surveillance en milieu hospitalier est poursuivie jusqu'au 12 Août 1968.

A ce moment, au terme de 6 mois, apparaissent les premières contractions utérines, bientôt régulières et rythmées, marquant le début du travail.

Après une dilatation rapide, la malade accouche, en présentation de siège complet d'un enfant de sexe masculin, prématuré extrême.

Une ranimation est entreprise immédiatement pour détresse respiratoire, puis l'enfant est aussitôt placé en incubateur.

Pesant 700 grammes, il mourra quelques heures plus tard dans ce même tableau de détresse respiratoire.

Une délivrance artificielle est pratiquée pour défaut de décollement placentaire, délivrance qui ramène un placenta volumineux, porteur de nombreuses vésicules de petite taille, contenant un liquide citrin. Sur ce placenta s'insère, en position centrale, un cordon grêle contenant deux artères et une veine.

La découverte d'anomalies morphologiques, portant à la fois sur les organes génitaux du nouveau-né et sur le placenta, a conduit à un examen anatomo-pathologique et caryotypique complet par :

- le laboratoire d'anatomopathologie du C.M.C. Foch
- le laboratoire du Pr. PHILIPPE (Strasbourg)

- le laboratoire du C.I.E. du Château de Longchamps pour mise en culture de tissus placentaires et foetaux (Mme.A. BOUE)

- le laboratoire du Pr. ROUX (C.H.U. St-Antoine) pour l'étude anatomique après le décès de l'enfant.

Les suites de couches ne poseront aucun problème particulier chez la mère. Néanmoins, une surveillance biologique est entreprise. Les différents dosages de gonadotrophines urinaires ont montré un retour très rapide à la normale de la prolanurie et de l'examen clinique.

Madame CHAV. est revue à la consultation le 25 février 1970 pour une aménorrhée.

Les cycles sont de nouveau réguliers durant 30 jours avec des règles de 6 jours.

Les dernières règles sont du 23 novembre 1969. L'aménorrhée a été franche et ce début de grossesse n'a été marqué par aucun incident.

Lors de la première consultation prénatale le 25 février 1970, l'examen général est sensiblement normal.

On note cependant une pression artérielle à 15/10, isolée, sans aucun retentissement cardio-vasculaire, ni rénal.

Les urines sont normales, sans glucosurie ni protéinurie.

Sur le plan obstétrical, l'examen est strictement normal.

.../..

Après une grossesse normale, Madame CHAV. sera revue le 30 août 1970, au terme de 8 mois 3/4, pour un faux début de travail (apparition de contractions assez régulières, peu intenses).

Elle est admise le 3 septembre 1970 pour rupture des membranes.

L'examen d'entrée est strictement normal, tant sur le plan général que sur le plan obstétrical.

La hauteur utérine est de 29 cms.

Au palper, le dos est à gauche, la tête est mobile au-dessus du détroit supérieur.

Le travail débute franchement et une heure plus tard, Mme CHAV. accouche d'un garçon pesant 3 080 g, mesurant 48 cms.

Le score d'APGAR est de 8 à 1 mn et de 10 à 5 mn.

La délivrance est naturelle et complète, pesant 440 g.

L'examen clinique de l'enfant, dès la naissance, ne met en évidence aucune anomalie. Son élevage ne posera aucun problème particulier.

Ainsi l'accident survenu au cours de la grossesse précédente reste isolé dans l'histoire obstétricale de cette multipare et son passé se résume à quatre grossesses strictement normales et une grossesse avec anomalie chromosomique d'un type fréquent. Ceci semble en accord avec l'étiopathogénie des triploïdies, les causes favorisantes étant beaucoup plus souvent accidentelles que permanentes.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET CHROMOSOMIQUE

COMPTE-RENDU ANATOMIQUE (PR. ROUX)

Foetus pesant 700 grammes, dont la taille est en rapport avec le terme:

- . Petites oreilles implantées bas
- . Larges fontanelles et larges sutures en rapport avec la prématurité.
- . Fossette coccygienne borgne.

- Au niveau des membres et des extrémités distales, il n'existe pas d'anomalies (en particulier pas de syndactylie).

- Les organes génitaux externes sont de type masculin, mais très anormaux

- . Il existe un pénis très petit, en boule. La face inférieure est inexistante et le méat urinaire s'ouvre à sa base. Il n'y a donc pas d'urètre pénien. En arrière du méat, on voit un raphé médian. De part et d'autre se situent deux légers renflements évoquant des bourses, mais sans aucune striation cutanée. Ils sont évidemment vides, ce qui ne peut surprendre, étant donné l'âge du foetus.

- L'étude anatomique va mettre en évidence :

- . une luette bifide, une thyroïde normale,
- . les cavités cardiaques sont normales. En revanche, l'examen des poumons met en évidence une scissure azygos.
- . Les reins sont normaux.

- L'étude histologique, faite au niveau des reins, des gonades et des surrénales, montre :

- . Un parenchyme rénal normal.

- Dans les testicules, les tubes séminifères sont peu nombreux et mal délimités. On y reconnaît des cellules de Sertoli et des cellules germinales. Le tissu interstitiel est très anormal. Les cellules de Leydig y sont très nombreuses et très volumineuses.

Surrénale : La glande est très hypotrophique. Le cortex foetal est presque inexistant. La zone corticale est complètement remaniée. On y observe des cavités grossièrement circulaires, de taille variable, bordées d'un épithélium, entourées d'une gaine conjonctive et contenant du sang. A côté, dans un tissu surrénalien reconnaissable, on observe quelques structures circulaires d'allure acineuse.

EXAMEN ANATOMIQUE DU PLACENTA

- C.M.C. Foch

Les fragments examinés montrent des images de môle plus ou moins évoluée. Prolifération trophoblastique modérée et vascularisation parfois maintenue.

- Pr. PHILIPPE

Matériel fragmenté (170 gr) montrant un placenta avec quelques vésicules molaires de 0,5 cm de grand axe au maximum.

A la coupe, on note une cavité sous choriale de 2,5 cms de diamètre correspondant à un élargissement des espaces maternels intervillositaires. De plus, on remarque quelques ectasies périvasculaires multiples, disséminées, mais prédominant au niveau des gros troncs.

Histologiquement, ces ectasies sont bordées par un revêtement endothéliiforme et sont optiquement vides. Leur origine vasculaire veineuse est probable mais non certaine.

Par ailleurs, les villosités sont le plus souvent subnormales et correspondent au 6ème mois de la grossesse. Il existe toutefois un excès de foyers de nécrose ischémique villositaire. Les vésicules vues macroscopiquement correspondent à des villosités hydro-piques à vaisseau central souvent dilaté et à trophoblaste subnormal ou même atrophique.

En l'absence d'hyperplasie trophoblastique et malgré l'aspect vésiculaire, cette lésion n'est pas considérée comme une môle hydatiforme.

Conclusion : Ces villosités présentent les caractères significatifs des triploïdies: contour sinueux, invagination intra-choriale du revêtement trophoblastique, vaisseaux villositaires ectasiés, trophoblaste périphérique peu développé.

Il s'agit d'un placenta à caractéristiques morphologiques de triploïdie. L'absence d'hyperplasie élimine la possibilité d'une môle hydatiforme.

ETUDE CHROMOSOMIQUE

Cette étude, réalisée par J.G. BOUÉ et A. BOUÉ, au laboratoire de la S.E.S.E.P. du Château de Longchamps, a été faite à partir de fragments tissulaires, prélevés au niveau de la peau, d'aponévrose, de rein et des annexes foetales (amnios et placenta). Seules les cultures portant sur les tissus foetaux ont poussé et ont montré, lors de l'analyse des mitoses, une triploïdie homogène de formule 69, XXY, au niveau de ces trois lignées cellulaires.

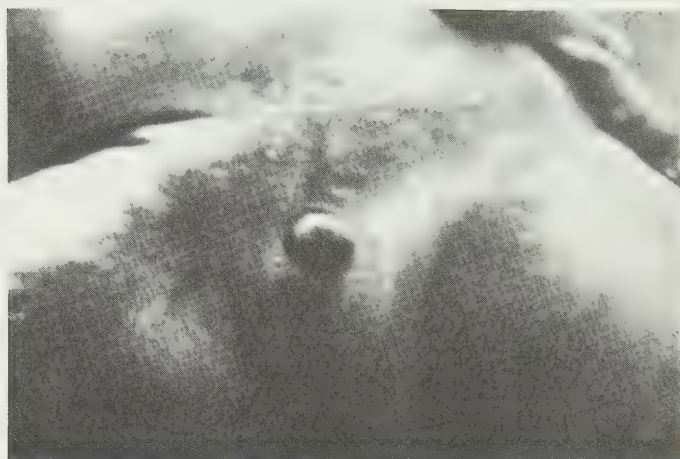
Malgré des conditions défavorables (date de l'accouchement) le pouvoir prolifératif intense de ces cellules triploïdes 69, XXY a été signalé.

La présence dans cette observation de plusieurs particularités nous autorise à la rapprocher des différentes observations de triploïdie ayant évolué au-delà de 45 jours.

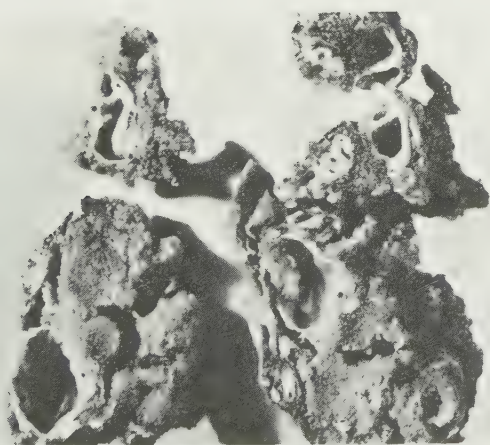
.../...



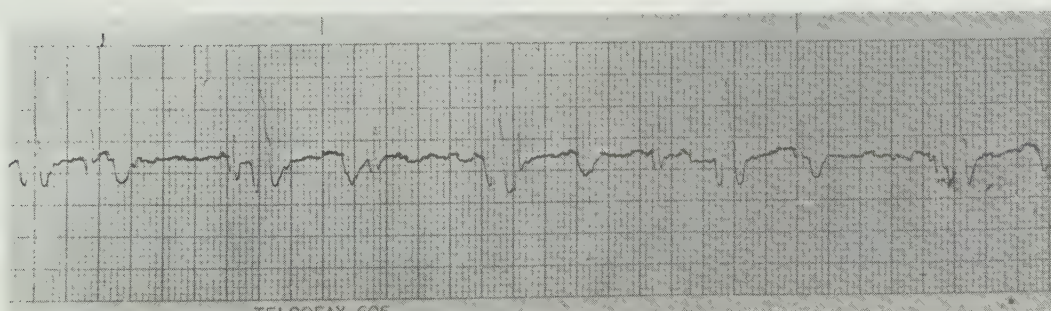
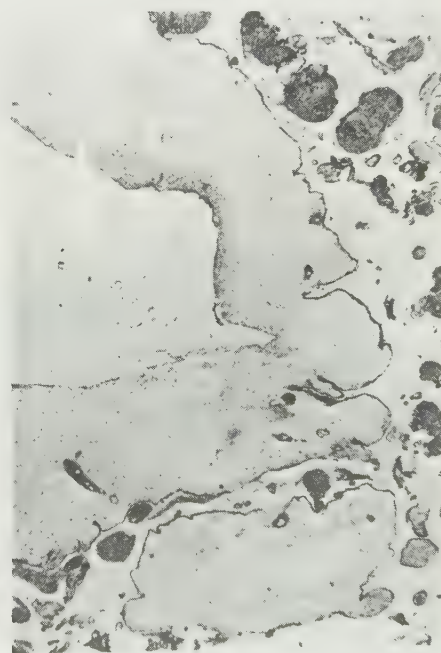
Foetus



organes génitaux externes



Placenta



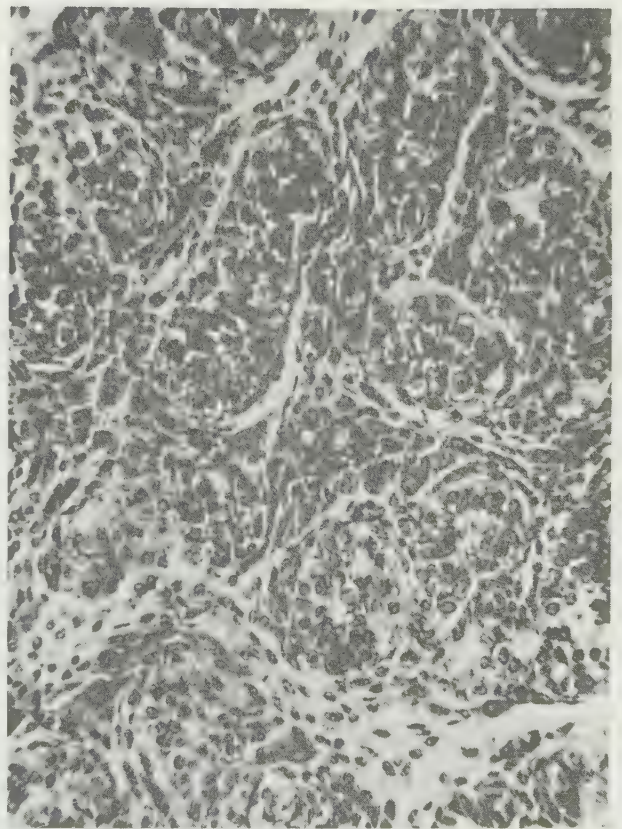
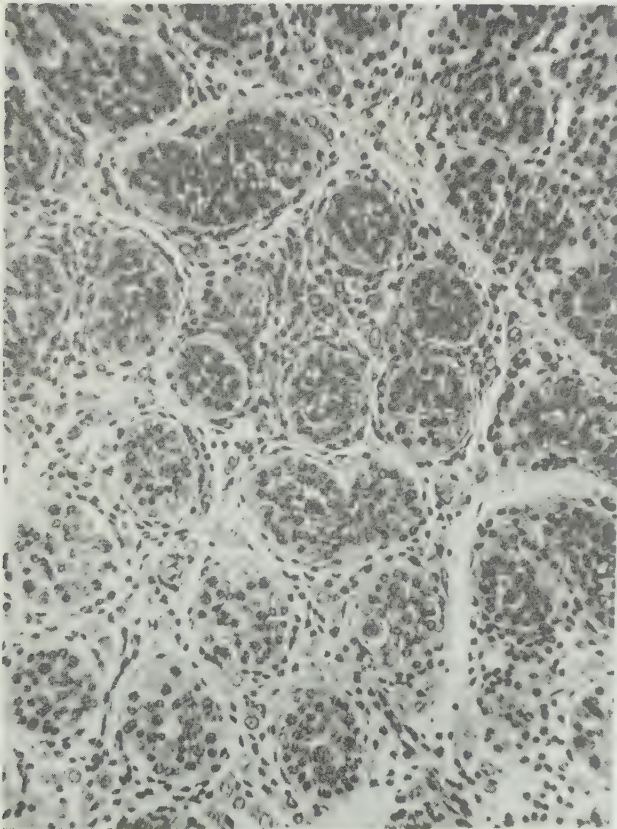
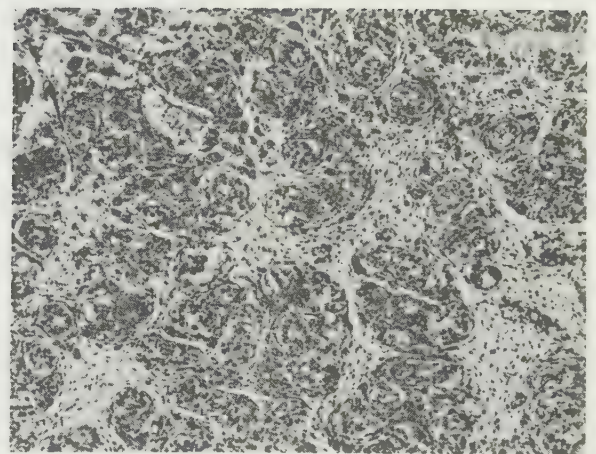
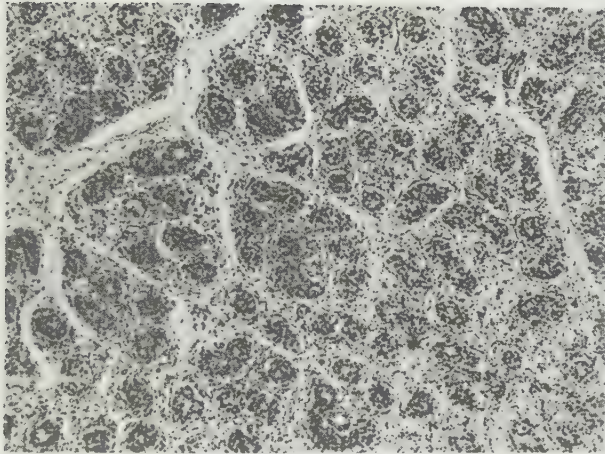
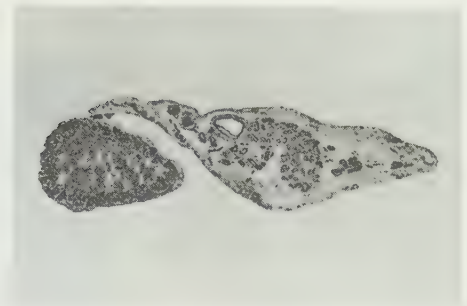
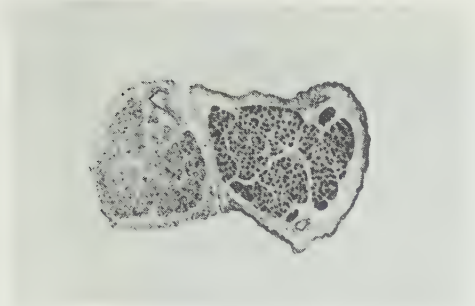
Electrocardiogramme

foetal

Foetus témoin

Foetus triploïde

16.





CARYOTYPE

Surrénale
foetale

ETUDE MORPHOLOGIQUE DES EFFETS DE LA TRIPLOÏDIE

La pratique des cultures cellulaires avec étude du caryotype permet de distinguer trois circonstances de mise en évidence de cellules triploïdes.

- Exceptionnellement à l'état de mosaïque chez des sujets vivants, mais porteurs de diverses malformations.
- Très rarement chez des prématurés polymalformés, dont la durée de vie n'excède pas quelques heures.
- D'une manière plus fréquente, dans les cultures réalisées à partir des produits d'avortements spontanés.

Dans le premier groupe,

BOOK rapporte le cas d'un enfant de 2 ans, encéphalopathe, porteur de malformations multiples mais mineures.

- Micrognathie, ébauche de syndactylie des 3ème et 4ème doigts.
- Lipomatose, porencéphalie.
- Testicules hypoplasiques

L'étude du caryotype révèle l'existence d'une mosaïque dans les cultures de peau et de fascia lata.

Les cellules diploïdes étaient de formule normale 46,XX; les cellules triploïdes étaient de formule 69,XXY.

Dans la moelle toutes les cellules étaient de type 46,XY.

ELLIS décrit le cas d'une fillette de 6 ans, débile mentale atteinte d'hémiatrophie corporelle gauche et de zygodactylie. Chez elle les biopsies cutanées montrent la présence, en quantité équivalente, de cellules 46,XX et de cellules triploïdes 69,XXY. Dans les cultures de leucocytes, toutes les cellules étaient de formule 46,XX.

FERRIER rapporte l'observation d'une enfant de 10 ans, présentant une hémiatrophie corporelle droite, un léger degré de dolichocephalie, une syndactylie partielle des 3ème et 4ème doigts des deux mains et une syndactylie totale des 3ème et 4ème doigts du pied droit.

Il existe, en outre, une verge de taille réduite et une cryptorchidie bilatérale.

Le caryotype, établi sur plusieurs cultures de peau, montre une mosaïque de cellules 46,XY/69,XXY.

La culture de leucocytes ne montre que des cellules diploïdes. De plus, on signale de grands satellites sur le chromosome 13.

SCHMIDT décrit en 1967, une observation de double aneuploïdie. L'enfant est âgé de 11 mois, débile mental, porteur de malformations multiples. Il existe une syndactylie des 3^e et 4^e doigts, avec anomalie des dermatoglyphes. Par contre, les organes génitaux externes sont normaux et les testicules en place.

Les diverses cultures de tissu effectuées montrent une mosaïque 48, XXYY/71, XXXYY dans les fibroblastes et une formule 48/XXYY dans les leucocytes.

LEJEUNE rapporte le cas d'un enfant né à terme (jumeau pseudo-homozygote) porteur d'une dolichocéphalie avec front fuyant et occiput aplati.

Il existe d'autre part :

- Hétérochromie partielle bilatérale de l'iris
- Ebauche de division palatine postérieure
- Ecartement exagéré et aplasie des mamelons
- Abduction et rotation externe des membres inférieurs
- Hypospadias vulviforme avec petit bourrelet génital portant un gros capuchon incomplet; un petit gland avec fossette borgne, un orifice urinaire à la base de ce pénis.

Dans les bourrelets, les gonades ont la forme et la consistance de testicules normaux avec épидидyme et cordon.

Enfin, on note un pli palmaire transverse bilatéral et un retard psycho-moteur important.

Une culture de sang met en évidence une population minoritaire de cellules triploïdes 69/XXY avec majorité de cellules 46/XX. mosaïque 46/XX; 69/XXY, variant de 25% de triploïdes (aponévrose) à plus de 60% (gonade et peau).

Dans le deuxième groupe,

EDWARDS constate chez un prématuré de 8 mois pesant 1700 g, des anomalies faciales, oculaires et des organes génitaux ambigus.

Le décès est rapide, dans un tableau de détresse respiratoire.

L'autopsie ne révèle pas de lésions viscérales majeures.

Les gonades sont des testicules ou le tissu interstitiel prédomine sur les tubes séminifères.

Le caryotype effectué sur une culture de peau montre sur toutes les cellules étudiées, une formule chromosomique de type 69/XXY.

Il est à noter que le corpuscule de Barr est absent dans les noyaux de la muqueuse buccale, mais présent dans un faible pourcentage sur les cultures de fibroblastes.

SACREZ décrit une prématurée de 8 mois, pesant 1000g, dont le décès survient à la 21ème heure.

On observe des anomalies cranio-faciales et distales,
sans syndactylie.

Les organes génitaux externes sont typiquement féminins.

Il existe un important retard de l'ossification et l'autopsie révèle des malformations de l'utérus, de l'intestin et des
voies biliaires.

La culture de fibroblastes montre l'existence d'une mosaïque avec prédominance à 80% de cellules triploïdes, ainsi qu'une chromatine sexuelle positive.

BERNARD décrit un enfant prématuré de 7 mois 1/2, débile (1800 g), porteur de multiples malformations, décédé à la quinzième heure.

Il présentait un faciès vieillot, avec hypertélorisme ébauche de retrognathie et oreilles implantées bas. Il existait, de plus, un pli palmaire transverse bilatéral et une syndactylie totale bilatérale, au niveau des 3ème et 4ème doigts des pieds et des mains.

Les organes génitaux étaient de type masculin, mais anormaux (en particulier hypospadias pénien, scrotum bifide, et cryptorchidie bilatérale).

A l'autopsie, on notait :

- Quadrifurcation de la bronche souche droite, qui ventile quatre lobes pulmonaires séparés par des scissures.
- Nodules cartilagineux au niveau des papilles rénales.

L'histologie montrait des microkystes dystrophiques dans le cortex et à l'extrémité de certaines pyramides, stigmates d'un état dysplasique.

Les lésions les plus originales affectent les gonades. L'une et l'autre sont de type masculin, mais méconnaissables tant est intense la prolifération des éléments leydigiens. Il existe, en effet, des deux côtés, une hyperplasie monstrueuse dans laquelle on reconnaît quelques tubes exocrines constitués de très rares éléments sertoliens et surtout d'éléments germinaux indifférenciés. L'interstitium est occupé par la prolifération des cellules de Leydig qui sont, par ailleu

très pathologiques, certains éléments étant 4 à 5 fois supérieurs en taille à leurs voisins. Les plus gros sont munis de noyaux énormes, dystrophiques, pseudonéoplasiques avec vacuoles oxyphiles multiples et inégales. Les cytoplasmes sont spumeux, probablement chargés de lipides, riches en corpuscules basophiles. Des colorations complémentaires permettent de conclure que ces structures cytoplasmiques semblent représenter les éléments normaux des cellules leydigiennes, mais anormalement présentes chez l'enfant nouveau-né quantitativement et par leur irrégularité de répartition.

PAPIERNICK rapporte le cas d'un enfant vivant in utéro jusqu'à terme (confirmé par l'existence de bruits du coeur à l'auscultation et de complexes foetaux à l'E.C.G.F.). L'accouchement abouti à l'expulsion d'un enfant mort-né et maçéré au terme dépassé de 10 jours chez une femme de 24 ans à cycle long (32 jours), traitée pendant sa grossesse par progestérone, retard à forte dose pour métrorragies.

A signaler que cette femme a, dans ses antécédents,

- Un accouchement normal.

- Deux fausses couches spontanées au terme de 2 mois 1/2 (non étudiées sur le plan génétique)

A fait, après cet accident, une nouvelle fausse couche spontanée avec fœtus à caryotype normal (46/XY) et est de nouveau enceinte.

Dans l'observation étudiée, chez cet enfant pesant 1400 g, mesurant 49 cms et dont le périmètre cranien est de 29 cms, on note :

- implantation basse des oreilles, absence d'hélix
- palais ogival
- syndactylie bilatérale des 3ème et 4ème doigts
- pied bot bilatéral
- scrotum petit, habité, avec pénis de petite taille et hypospadias
- hypoplasie rénale bilatérale (reins de la taille d'une noisette)
- malformation cardiaque: oreillette unique
- Quant au placenta, il pesait 260 g, il était d'aspect normal, mais le cordon ne contenait que 2 vaisseaux.

PENROSE ET DELHANTY ont signalé une triploïdie chez un foetus mort et macéré.

De ces quelques observations de triploïdie chez l'homme, et bien qu'il soit difficile de décrire un syndrome malformatif caractéristique, il ressort, cependant, un certain nombre d'analogies.

Certaines anomalies sont retrouvées de façon pratiquement constante. L'insuffisance pondérale, de retard mental et les anomalies cranio-faciales sont en effet retrouvées dans 9 observations sur 10. Mais ces malformations sont trop fréquemment retrouvées dans de nombreuses maladies, par aberration chromosomique, pour être considérées comme un signe de la triploïdie.

La présence d'une hémiatrophie corporelle décrite dans les observations de ELLIS et de FERRIER n'a pu trouver d'explication satisfaisante.

WIEDMAN a analysé les caryotypes de 4 malades atteintes d'hémiatrophie corporelle et n'a trouvé aucune anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes.

En revanche, les malformations portant sur les extrémités distales du nouveau-né ou du fœtus constituent, sans doute, le fait le plus remarquable. Touchant essentiellement les membres supérieurs (7 fois sur 10), mais atteignant aussi les membres inférieurs (4 fois sur 10) elles sont de type syndactylie, des 3ème et 4ème doigts ou zygodactylie. On retrouve une seule fois des pieds bots bilatéraux.

Au niveau des organes génitaux externes, des anomalies sont signalées dans 7 observations sur 10, allant du simple hypospadias à l'ambiguïté sexuelle franche. Il est possible d'envisager une relation entre ces malformations et la formule gonosomique.

CONSTATATIONS CLINIQUES

NOMS	AGE	TERME	DEBILITE PONDERALE	FACE et CRANE	EXTREMITES SUPERIEURES / INFERIEURES	O.G.E.	ETAT MENTAL
BOOK	2 ans	9 mois	+ 2 190	Micrognathie	Ebauche syndactylie	Hypoplasie	Encéphalopati
LLIS	6 ans	-	?	0	Zygodactylie	Débile menta	
ERRIER	10 ans	-	+ 1 850	Dolicho-oxycé- phalie	Syndactylie bilatérale	Hypolasie Cryptorchi- die	+
CHMID	11 mois	"	+	+	Syndactylie	0	Débile menta
EJEUNE	9 mois 1/2	"	+	Dolichocépha- lie	0	Abduction et rotation ext.	Débile menta
EDWARDS	DC précoce	8 mois	+ 1 700g	(Anomalies : (faciales (oculaires	0	0	-
SACREZ	DC 21 ^h	8 mois	+ 1 000g	Anomalies faciales	+	+	-
BERNARD	DC 15 ^h	7 mois 1/2	+ 1 800g	Hypertélorisme	Syndactylie totale	0	-
APIERNICK	mort né	Terme dépassé		+	Syndactylie totale	Pieds bot bilatéraux	-
LEVY	DC précoce	5 mois 1/2	+ 700g	Hypertélorisme	0	0	-

PROBLEMES CYTO-GENETIQUES

La formule gonosomique retrouvée le plus fréquemment dans ces différentes observations est XXY.

Ce qui semble en rapport avec l'analyse de A. BOUE, puisque les études des produits d'avortements spontanés ont montré que 70% des triploïdies étaient de type 69/XXY. On peut remarquer, d'autre part, l'absence de triploïdie 69/XYX qui, ne paraissant pas évoluer au delà de quatre semaines, passent donc souvent inaperçues.

A l'inverse, les triploïdies 69/XXX et 69/XXY sont compatibles avec un développement embryonnaire très variable (de l'embryon punctiforme au nouveau-né).

Cette formule gonosomique ne devrait, en principe, pas entraîner de modifications des organes génitaux externes. Pourtant, lorsque le caryotype comporte le chromosome Y, il existe dans 6 cas sur 9 des anomalies (en écartant le cas de SACREZ ou, malgré la formule 46/XY, 69/XXY, les organes génitaux sont typiquement féminins.

Selon l'hypothèse de LYON, on admet que dès les premiers stades de la vie embryonnaire, un des deux chromosomes X est inactivé chez la femme normale et se traduit par la présence du corpuscule (chromatinien)

Cette hypothèse permettrait, dans une certaine mesure, d'expliquer l'absence de corpuscule chromatinien dans la plupart des noyaux XXY qui, normalement, devraient en comporter.

Pour d'autres auteurs, la discordance entre la présence de deux chromosomes X et l'absence de corpuscule chromatinien résulte de l'excès de matériel génique autosomique qui masquerait ce corpuscule à l'observateur.

Il semblerait enfin que les cas où les enfants sont vivants correspondent à des mosaïques et que les décès précoces des prématurés soient en rapport avec des triploïdies pures (excepté le cas de SACREZ où la proportion de cellules normales diploïdes en culture n'est que de 20%).

Dans toutes ces observations, sauf celle de BERNARD, on retrouve lorsque les cultures ont porté sur plusieurs tissus, l'existence d'une mosaïque, les cultures de leucocytes et de moelle contenant alors soit exclusivement des cellules normales (BOOK, ELLIS FERRIER), soit une mosaïque (LEJEUNE).

Il y aurait, dans le tissu sanguinoformateur et dans le sang, des phénomènes de compétition et de sélection défavorables à la multiplication des cellules triploïdes, aboutissant à la disparition progressive des cellules polyploïdes dans les éléments figurés du sang. (BOOK et FERRIER).

Seule, l'observation de BERNARD où la culture a porté uniquement sur des leucocytes, montre une triploïdie qui peut être considérée comme homogène dans l'état actuel de nos connaissances.

Cependant, dans notre observation, la constatation de résultats identiques au niveau de trois clones cellulaires, et bien qu'il n'ait pas été fait de culture de leucocytes, ni de moelle, est un argument en faveur d'une triploïdie homogène.

CONSTATATIONS CYTO-GENETIQUES

NOMS	TISSUS	NB CHROMOSOMES	GONOSOMES	CORP CHROMATINIEN
BOOK	peau	69/46	XXY/XY	0
	moelle	46	XY	
ELLIS	peau	69/46	XXX/XX	?
	sang	46	XX	
FERRIER	peau	69/46	XXX/XY	0
	sang	46	XY	
SCHMIDT	peau	71/48	XXXY/XXYY	1
	sang	48	XXYY	
EDWARDS	peau	69	XXY	0 frottis buccal 1 fibroblaste
SACREZ	peau	69/46	XXY/XY	1
BERNARD	sang	69	XXY	?
LEJEUNE	peau	69/46	XXY/XX	1
	sang	69/46	XXY/XY	
PAPIERNCK	peau	69	XXY	?
LEVY	- peau - aponevrose - rein	69	XXY	0

ETIOPATHOGENIE

1) Mécanisme de formation des cellules triploïdes

Actuellement connu, il se dégage des constatations faites chez l'animal après induction expérimentale de triploïdie et de certaines observations chez l'homme.

Le plus fréquemment, il s'agit d'une anomalie de la méiose des cellules germinales paternelles ou maternelles, ou d'un accident de la fécondation.

Dans un premier cas, il peut s'agir de la fécondation d'un ovule normal par :

- . deux spermatozoïdes normaux (polyspermie)
- . un spermatozoïde diploïde (non réduit et dont le matériel chromosomique est de 46/XY)
- . un spermatozoïde à deux têtes.

COHEN rapporte un cas de triploïdie (découvert chez un oeuf jeune) où est apparu, lors de l'étude du spermogramme du procréateur, une anomalie morphologique des spermatozoïdes, anomalie

qui était du type "grosse tête" prédominant, vérifiant ainsi un des mécanismes de la formation des triploïdies (fécondation d'un ovule normal par un spermatozoïde non réduit).

Dans une triploïdie de cette origine, on pourra donc trouver :

69 autosomes + XXX

69 " + XXY

69 " + XYY, seule cette dernière formule permettant d'affirmer la diantrie.

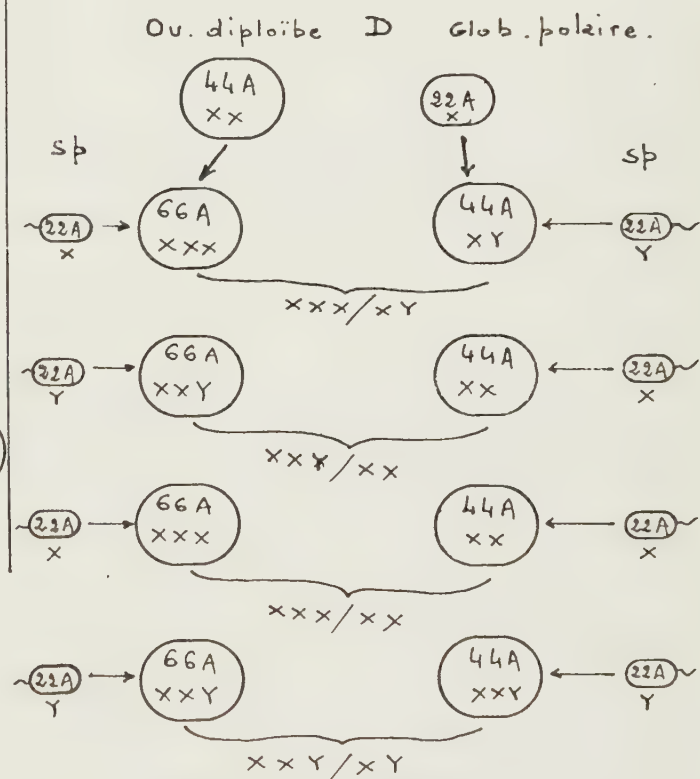
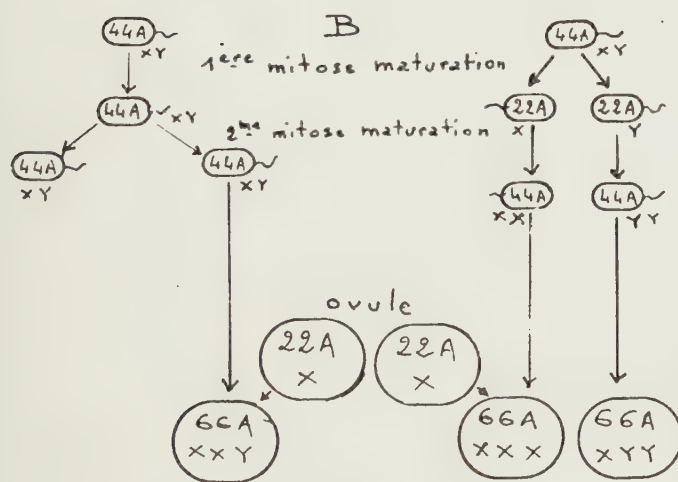
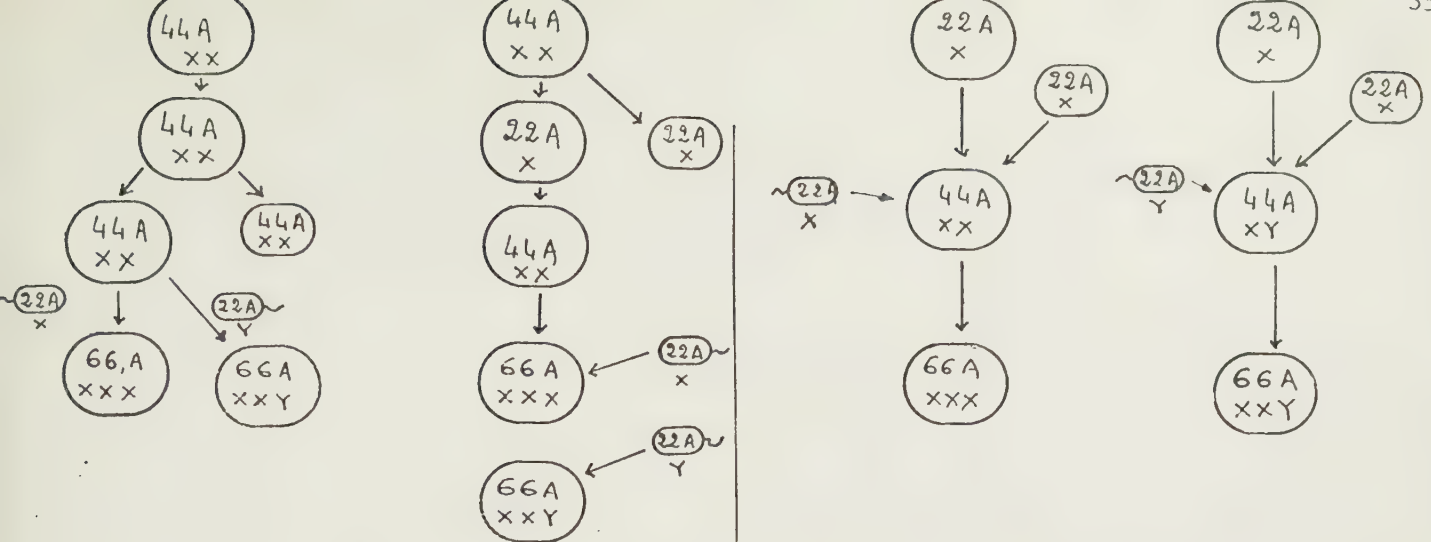
Dans une seconde hypothèse, l'anomalie s'est produite lors de la méiose maternelle. L'ovule n'ayant pas expulsé son 2ème globule polaire est fécondé par un spermatozoïde haploïde normal (digynie).

On pourra donc alors trouver des caryotypes tels que :

69 autosomes + XXX

69 " + XXY.

.../..



- A. Anomalie de la 1ère ou 2ème division méiotique de l'ovule. Spermatozoïdes normaux.
- B. Fécondation d'un ovule normal par un spermatozoïde anormal (anomalie de la 1ère ou 2ème division de maturation).
- C. Incorporation d'un globule polaire à un zygote normal diploïde (mâle ou femelle).
- D. Double fécondation d'un ovule diploïde et d'un globule polaire haploïde donnant une mosaïque.

La part respective de ces deux mécanismes ne peut être définie encore actuellement.

L'analyse des résultats cumulés de Carr, Szulman, Thiede et Boué ne permet pas de trancher. Les données actuelles ne sont pas incompatibles avec l'existence de la diandrie seule, mais l'existence des deux possibilités avec une fréquence équivalente, semble plus probable.

Le mécanisme d'apparition de mosaïque peut s'expliquer soit par une anomalie mitotique post zygotique, soit par une anomalie de la fécondation.

Trouble mitotique où la mosaïque provient d'un oeuf initialement diploïde (GROPP) ou d'un oeuf triploïde donnant secondairement naissance à une lignée cellulaire diploïde par perte de matériel chromosomique au cours d'une mitose tripolaire.

Anomalie de la fécondation par incorporation d'un globule polaire diploïde à un oeuf triploïde déjà segmenté (EDWARDS) ou par la double fécondation d'un ovule et d'un globule polaire par des spermatozoïdes différents (LEJEUNE).

2) Recherche des facteurs favorisants

Leur détermination est essentielle car leur connaissance pourrait conduire à des mesures préventives, permettant alors de réduire les conceptions avec abérration chromosomique, donc le nombre d'enfants porteurs de telles anomalies.

La longueur des cycles menstruels

Ce sont les observations de la Maternité de l'Hôpital Foch (Pr. LEVY et Dr CHADEYRON) qui ont attiré l'attention sur la fréquence des cycles longs avec ovulation tardive et surtout d'une grande irrégularité d'un cycle à l'autre.

A la suite d'une interruption courte ou prolongée de l'ovulation, les premiers cycles menstruels naturels peuvent être irréguliers pendant une période variable. Ceci s'observe après une grossesse, un avortement. Le risque d'anomalie chromosomique pour le produit de conception est accru lors des fécondations survenant durant cette période, qui se traduit surtout par des ovulations tardives.

Ces mêmes irrégularités menstruelles peuvent être observées après prise de contraceptifs oraux. Indirectement, ces contraceptifs pourraient donc être à l'origine de triploïdie, si la fécondation se produit dans les premiers mois qui suivent l'arrêt.

Dans une série de 52 cas d'anomalies chromosomiques, COHEN rapporte :

- . un cas où des progestatifs ont cessé d'être pris dans le mois qui a précédé la grossesse,
- . et quatre cas où la prise de contraceptifs (oestro-progestatifs) a cessé trois mois ou plus, avant la grossesse.

L'observation étudiée ne peut être, en revanche, facilement interprétée, la prise se situant avant et après la date probable de la fécondation (le rapport présumé fécondant datant du 14 Février 1968).

Dans l'état actuel des connaissances sur les risques génétiques il semble donc préférable, après l'arrêt des contraceptifs, d'attendre la régularisation des cycles menstruels pour envisager une nouvelle grossesse.

En effet, ces constatations portent sur un nombre trop limité d'observations pour mettre fin à la controverse ouverte par DH CARR, à propos de huit cas et infirmée, semble-t-il, par les travaux de JG. BOUE et de A. BOUE.

De même, il semble préférable d'attendre le rétablissement spontané de cycles réguliers après toutes grossesses ou avortements, avant d'envisager une nouvelle grossesse, à plus forte raison si l'avortement avait une origine génétique et bien que le risque de récurrence ne soit pas augmenté.

Enfin, il est logique de se demander si de telles anomalies chromosomiques ne pourront avoir, pour origine, le rétablissement d'ovulations plus ou moins régulières par des thérapeutiques hormonales.

Les délais au moment de la fécondation

Chez l'animal, il a été possible expérimentalement, de provoquer des triploïdies en augmentant le délai entre ovulation et fécondation.

Ainsi, des portées de foetus triploïdes peuvent être obtenues chez la truie, la rate et la lapine, par retard de fécondation (Bomsl-Helmrich).

THIBAUT induit la formation d'oeufs triploïdes (digynie) par vieillissement des spermatozoïdes. En fécondant in vitro des oeufs de lapine fraîchement ovulés par des spermatozoïdes ayant séjourné 19 heures dans les voies génitales d'une femelle, 25% des oeufs n'expulsent pas leurs 2ème globule polaire.

L'altération des spermatozoïdes détermine donc une digynie par non déclenchement de l'expulsion du 2ème globule polaire. Inversement, on peut concevoir qu'une altération de l'ovule puisse déterminer une triploïdie par polyspermie.

VINCENT, à partir d'observations portant sur plusieurs couples stériles, rapporte trois cas de triploïdie des oeufs jeunes.

Le jour probable de l'ovulation est déterminé d'après la courbe de température et les rapports sexuels sont notés:

- un cas de triploïdie alors que le rapport fécondant se situe trois jours après la date présumée de l'ovulation,
- deux cas où le rapport fécondant se situe nettement avant l'ovulation.

Ces observations mettent en cause les méthodes de contraception basées sur les rythmes, qui vieillissent les spermatozoïdes et qui favorisent la surmaturation de l'ovule.

Il est donc vraisemblable que, dans l'espèce humaine, la mise en présence de gamètes vieillissants augmente le risque d'accident génétique par non disjonction chromosomique dans le spermatozoïde ou non expulsion du 2ème globule polaire de l'ovule.

Age maternel

Cet âge varie en fonction du type d'anomalie chromosomique étudié.

Pour J.G. BOUE¹ et A. BOUE¹, le groupe témoin étant représenté par 140 femmes ayant fait, pendant la même période, un avortement spontané et chez lesquelles le caryotype du zygote s'est révélé normal, l'âge

maternel moyen des conceptions de foetus triploïdes est de 27 ans + 1,8 ans.

Cet âge moyen est très semblable à celui du groupe témoin qui est de 27, 6 ans, lui-même très comparable à celui des femmes ayant mis au monde un enfant normal (27,5 ans en France en 1967).

REPARTITION PAR CLASSE D'AGE

Triploïdie 69, XXY 38 cas	I				II		Age moyen $\pm$ 5%
	≤ 24	25 à 29	30 à 34	≥ 35	≤ 29	≥ 30	
	15	10	6	7	25	13	27,3 $\pm$ 1,8

Il semble donc que le nombre des triploïdies diminue quand l'âge maternel augmente.

Age paternel

Il ne semble pas exister de relation entre les différentes catégories d'âge et le type d'anomalie chromosomique.

Dans la série étudiée par Cohen, l'âge moyen était de 32 ans, mais ce chiffre a beaucoup moins de valeur car il porte sur un nombre trop limité de cas et sur des couples consultant pour stérilité.

PROBLEMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Actuellement, en pleine expansion, l'étude anatomo-pathologique du placenta tente d'attribuer à chaque type d'aberration chromosomique, une ou plusieurs lésions villositaires.

Avant toute étude morphologique du placenta, il faut estimer au plus près, le stade de développement placentaire, la topographie des anomalies observées, les modifications éventuelles dues à la rétention et au degré de survie du trophoblaste après la mort embryonnaire.

- Le stade de développement peut s'apprécier par l'aspect général de la villosité et par l'extension du réseau vasculaire dans le système allanto-chorio-villositaire des placentas jeunes.
- La topographie de la lésion observée est importante. Sur le pourtour de la cavité amniotique, les villosités prennent souvent un aspect hydropique.
- La rétention in utéro du placenta, commençant dès l'arrêt de la circulation foetale intravillositaire, ne va pas suspendre immédiatement la vitalité et la croissance du placenta. Celle-ci se poursuit quelques temps encore par une régression hydropique des villosités (môle microscopique de Hertig décrite en 1940 ou aspect submolaire de Merger et Parent 1965).

L'aspect est cependant différent de celui de la môle hydatiforme, s'en distinguant par l'absence de prolifération trophoblastique.

La rétention intra utérine d'un placenta d'agénésie vasculaire se traduit histologiquement par des altérations involutives se trouvant toutes au même stade. L'ensemble des villosités présente les mêmes lésions : aspect hydropique et avasculaire du chorion, pauvre en cellules conjonctives et entouré d'un revêtement trophoblastique hypotrophique.

La rétention d'un placenta d'hypoplasie vasculaire se décèle par la constatation de quelques vaisseaux grêles en involution dans le chorion et par quelques villosités sous-jacentes à axe hydropique, mais assez riches en cellules conjonctives. Siégeant dans les régions para-centrales ces lésions sont souvent masquées par les lésions hydropiques.

Enfin, l'involution d'un réseau vasculaire normalement développé entraîne un aspect très hétérogène du placenta. Les modifications hydropiques débutent dans les villosités terminales pour atteindre plus tard les troncs villositaires.

Si la rétention se prolonge, on observe alors des foyers de nécrose ischémiques de la caduque basale et des thromboses inter-

villositaires constituant alors la môle de Breus.

Faite suivant ces critères, la comparaison des placentas à caryotype normal et des placentas d'anomalie chromosomiques, permet d'attribuer à chaque type d'aberration chromosomique sa responsabilité dans les modifications de l'aspect macroscopique et microscopique constatées.

Dans le cadre des triploïdies, l'examen du placenta, comme l'a déjà signalé MAKINO en 1964, a révélé des aspects de môle hydatiforme totale, partielle ou transitionnelle des villosités choriales selon les cas.

Dans certains placentas, la dégénérescence molaire n'a été mise en évidence qu'à l'examen microscopique.

Pour MAKINO, ces villosités d'aspect pseudo-molaire se caractérisent par une prolifération du trophoblaste et un oedème du stroma, avec absence ou pauvreté en vaisseaux sanguins.

Pour PHILIPPE, les anomalies décrites plus loin, permettent de porter le diagnostic le plus sûr et le plus constant. En effet, malgré des variations importantes du développement de l'oeuf (réseau allanto-chorio-villositaire et fœtus) qui peut aller de l'embryon punctiforme au fœtus de 700 g, le placenta montre, dans la majorité des cas, un aspect vésiculaire, submolaire, intéressant une partie ou la totalité des villosités, toujours décelable à un examen attentif

"L'aspect macroscopique est tellement évocateur que l'on est tenté de considérer comme une triploïdie la môle embryonnée décrite par Cruveilhier dans son traité de 1839" où il décrit une "transformation du placenta en vésicules hydatiformes chez une femme de 24 ans enceinte de 7 mois, fœtus de 5 à 6 semaines.

Aux villosités hydropiques et volumineuses s'ajoutent de nombreuses invaginations du revêtement trophoblastique crénelé dans le chorion villositaire, réalisant des microkystes à double assise cellulaires cyto et syncytio-trophoblastique.

Ces microkystes trophoblastiques intra villositaires sont saisis à des stades divers de formation et de régression, et peuvent être confondus avec des lumières vasculaires.

Décrits sous le terme de vésicules épithéliales dans le stroma de certaines môles hydatiformes par Mall et Meyer en 1921, il pourrait s'agir en l'occurrence de placentas de triploïdie.

Parallèlement, on constate une diminution de l'activité proliférative trophoblastique du placenta.

L'aberration chromosomique et le décès embryonnaire

Il est vraisemblable que la plupart des anomalies génétiques aboutissent à un avortement spontané dans les trois premiers mois de la grossesse, correspondant à un arrêt plus précoce (45 jours) du développement placentaire et à une rétention utérine prolongée.

Néanmoins, si la triploïdie est certainement léthale, certains cas semblent franchir cette période critique et aboutir à la naissance de prématurés.

Pour tenter d'expliquer, en outre, la débilité, on peut admettre qu'il existe un ralentissement du rythme de prolifération des populations cellulaires porteuses de cette anomalie chromosomique, aboutissant à l'expulsion de foetus et de placentas pathologiques d'un poids inférieur à la normale pour le terme considéré.

De plus, dans un même oeuf, les stades de développement du placenta et du foetus ne paraissent pas toujours concorder. Cet asynchronisme que l'on peut retrouver dans les différents organes foetaux, a été décrit dans les triploïdies expérimentales (taille réduite du coeur) par O. Bomsel-Helmreich.

Enfin, si les signes d'activité trophoblastique réduite des placentas d'aberrations chromosomiques sont nets à ce stade, l'aspect

histologique des placentas jeunes de triploïdie et la surcharge enzymatique globale, parallèle à l'excès de matériel chromosomique montrent que cette hypoplasie n'est pas forcément primitive et s'accompagne d'une modification du processus biochimique et de la différenciation cellulaire et tissulaire.

Dans notre observation, la persistance d'une vascularisation intra-villositaire et du fœtus a permis un développement intra-utérin jusqu'au terme de 6 mois. Il s'agit donc d'une triploïdie "active" différente des triploïdies découvertes après des avortements précoces, où la durée de rétention est souvent supérieure à la durée de développement de l'œuf.

L'importance relative et l'interdépendance de ces différents facteurs pourraient expliquer cette létalité variable pour une même aberration chromosomique.

.../...

PROBLEMES BIOLOGIQUES

Il semble que, jusqu'à ce jour, aucune publication n'ait fait mention d'un excès de sécrétion des gonadotrophines chorioniques (prolans B) dans les observations de triploïdie.

Au contraire, il est habituel de noter une diminution des taux de prolans, ce qui permet, sur le plan biologique, de distinguer les aspects pseudo-môlaires des oeufs triploïdes des môles hydatiformes.

Le diagnostic évoqué au début fut celui de môle, puis, devant les données de l'Electro Cardiogramme Foetal, de môle embryonnée.

Un premier dosage pratiqué au 3ème mois de la grossesse était de 600 000 UI (soit environ 80 000 UL) ne permettait pas encore d'exclure une grossesse gémellaire.

Mais, quand au terme de 3 mois 2/3, un nouveau dosage a montré un taux de prolans B = 80 000 UL, le diagnostic de môle devint plus vraisemblable en raison de signes cliniques assez évocateurs.

.../..

Le dernier taux de prolanurie, effectué au terme de 5 mois, vint encore appuyer cette hypothèse (80 000 UL).

Tous ces chiffres sont bien au delà des valeurs moyennes déterminées par le Professeur Hinglais et se situent exactement dans la zone d'excrétion de prolans des mûles hydatiformes.

Cette constatation est en contradiction avec l'examen anatomo-pathologique qui ne montrait pas d'hyperplasie trophoblastique.

Bien que le placenta ait été fragmenté, il est peu probable que les zones d'hyperplasie soient passées inaperçues lors des différents examens histologiques. Il est, en effet, troublant de constater cette hyperprolanurie alors que les différents compte-rendus histologiques montrent :

- "Une prolifération trophoblastique modérée"
- "Des vésicules correspondant à des villosités à vaisseau central souvent dilaté et à trophoblaste subnormal ou même atrophique."

Cette discordance entre biologie et histologie a cependant déjà été signalée par MAGNIN, à propos de 6 observations de mûles embryonnées. En particulier, on ne retrouve pas, de façon constante, une prolifération trophoblastique en rapport avec le taux des gonadotrophines (de 80 000 à 100 000 U.L) lors de l'examen anatomo-pathologique

DISCUSSION

Dans cette observation, trois éléments permettent de discuter les relations et les associations possibles entre différentes anomalies du développement du zygote:

- L'existence d'une triploïdie avec foetus vivant.
- Le retentissement de la triploïdie sur le foetus et les différentes malformations que cette anomalie chromosomique entraîne.
- L'association d'une triploïdie avec foetus vivant et des signes de môle hydatiforme.

L'existence d'une triploïdie avec foetus vivant

S'il est actuellement admis que la triploïdie est une aberration fréquente (elle représente environ 1% des produits de conception), il n'en est pas moins vrai que les grossesses triploïdes évoluent pendant une période relativement courte que PHILIPPE évalue à 45 jours en moyenne (à laquelle s'ajoute la période de rétention). Seules quelques embryons triploïdes dépassent ce stade et évoluent parfois jusqu'au terme. Parmi ceux-ci nous devons différencier les triploïdes vraies et les mosaïques.

Ces dernières semblent beaucoup plus fréquentes et sont reconnues par les cultures multiples de tissus, en particulier les cultures de fibroblastes et de leucocytes.

Cette coexistence, dans des proportions variables, de cellules de formule chromosomique différente, est compatible avec une durée de vie embryonnaire et foetale importante, parfois même avec la survie du nouveau-né (observations de BOOK, ELLIS, FERRIER, SCHMID, LEJEUNE). Il semble enfin que l'existence d'une prématurité (cas de EDWARDS, SACREZ) aggrave notablement le pronostic vital de ces enfants. Nés à des termes variant de 6 à 8 mois, ces nouveaux nés polymalformés sont de plus profondément débiles. (1700 g pour un prématuré de 8 mois dans l'observation de EDWARDS).

Les causes de décès rapide sont donc vraisemblablement multiples et aux différentes malformations causées par l'anomalie chromosomique, il convient d'ajouter la prématurité.

A l'extrême, dans l'observation de PAPIERNICK, l'origine de la mort foetale semble être le dépassement de terme, plutôt que la triploïdie.

Les triploïdies homogènes

L'observation de BERNARD et GIRAUD peut être considérée comme une vraie triploïdie. En effet, les cultures de tissus ont été réalisées à partir de leucocytes et ont montré une triploïdie homogène 69, XXY. En raison d'une sélection défavorable aux cellules triploïdes dans les tissus sanguins, il est très probable qu'il ne s'agissait pas d'une mosaïque.

Triploïdie et malformations foetales

Bien qu'il soit difficile, dans notre observation, d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de triploïdie homogène ou de mosaïque, il est intéressant d'y retrouver un certain nombre de malformations déjà signalées.

Les malformations portant sur le faciès y sont retrouvées. Elles siègent au niveau des oreilles, qui sont implantées bas mais de forme normale, et une luvette bifide.

Il n'existe cependant pas d'anomalies au niveau des extrémités distales des membres (malformation pourtant fréquente puisque retrouvée dans 9 observations sur 10).

Les anomalies portant sur les organes génitaux retrouvées sont du même type que celles qui ont été signalées dans les autres observations. Allant de la verge de taille réduite avec des petits testicules hypoplasiques à l'hypospadias vulviforme, retrouvées dans 7 cas sur 10, cette malformation semble avec la syndactylie le fait le plus constant de la triploïdie. (Le traitement par les nor-stéroïdes immédiatement avant et au début de la grossesse pouvait être rendu responsable, dans une certaine mesure, de cette ambiguïté des organes génitaux externes. Devant la fréquence de ce trouble dans les triploïdies, une telle hypothèse peut être écartée.)

Quant aux anomalies portant sur l'architecture et l'histologie des gonades, seul BERNARD les signale. Touchant les deux fonctions elles sont identiques dans notre observation. Il existe une intense prolifération du tissu leydigien qui étouffe les tubes exocrines. D'autre part, ces cellules de Leydig sont anormales elles sont volumineuses avec des noyaux dystrophiques.

L'existence de multiples points communs avec l'observation de BERNARD et GIRAUD, tant sur l'évolution de la grossesse, la précocité du décès et ses causes, enfin sur les différentes malformations retrouvées, serait en faveur d'une triploïdie homogène, mais l'absence de culture de tissu sanguin ne permet pas de l'affirmer, bien que l'analyse des mitoses, dans les différentes cultures effectuées, ait montré une triploïdie homogène dans des cellules de lignées différentes.

L'association d'une triploïdie et de signes de môle

Cette observation par ses particularités, repose la question des rapports entre les aspects pseudo-môlaire des triploïdies et la môle hydatiforme classique. Dans notre observation, le diagnostic de môle, puis de môle embryonnée porté sur l'ensemble des signes cliniques, biologiques, anatomiques, a été éliminé en raison de l'absence d'un seul signe de diagnostic histologique de môle: absence d'hypertrophie trophoblastique.

Les études de caryotype ayant montré une formule chromosomique toujours normale dans les môles hydatiformes, il ne semble pas exister de relation entre la môle classique et la triploïdie.

En revanche, quelques observations rapportant la coexistence d'une môle embryonnée et d'une triploïdie, la constatation de malformations multiples chez 7 sur 10 enfant provenant de grossesses molaires embryonnées et dont le caryotype n'a pas été étudié, l'hypothèse de rapports étroits entre ces deux phénomènes pathologiques ne peut être écartée.

Rappelons l'observation d'ATKIN, ou après mise en culture des cellules vésiculaires d'une môle embryonnée, l'étude du caryotype portant sur 55 mitoses a montré une triploïdie 69, XXX.

Seule une étude systématique du caryotype des foetus issus de grossesse molaire embryonnée pourrait permettre de vérifier cette hypothèse.

CONCLUSIONS

L'étude systématique du caryotype des produits d'avortements a permis, dans notre observation, de reconnaître une triploïdie 69, XXY comme cause de malformations foetales multiples et d'aspect pseudo-molaire du placenta, au terme d'une grossesse de six mois.

Cette aberration chromosomique fréquente dans les oeufs expulsés précocément est exceptionnelle dans les grossesses évoluant plus de cinq mois et n'est pas compatible avec une vie dépassant quelques heures chez ces prématurés polymalformés.

En revanche, cette anomalie chromosomique, à l'état de mosaïque, autorise une survie de plusieurs années, au prix de lourdes séquelles.

Il existe, de plus, des lésions placentaires très évocatrices (aspect pseudo-molaire) permettant un diagnostic anatomo-pathologique sûr et constant de cette aberration chromosomique.

Enfin, un fait nouveau semble se dégager de cette observation et concerne les rapports existants entre la triploïdie et la môle embryonnée classique (existence d'analogies biologiques

et anatomo-pathologiques).

L'étude du caryotype des foetus issus de grossesses molaïres embryonnées permettrait, sans doute, de vérifier l'hypothèse d'une identité entre ces deux manifestations de la pathologie ovulaire.

-.-.-.-.-

Vu, Le Président de Thèse

Vu, Le Doyen de la Faculté

Professeur MERGER

Professeur DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ASPILLAGA MJ , SCHLEGEL RJ, NEV R , GARDNER LI .

Triploïd-diploïd mosaïcism in tissues from an early human foetus

J. PEDIAT 1964, 65, 1098

ATKIN NB, and KLINGER HP

The superfemale mole

LANCET 2. 727.728, 1962

AUSTIN CR

Anomaly of fertilisation leading to triploïdy

J. CELL. Comp; Physiol.56,supp.1; 1, 196

BARR ML, CARR DH, PLUNKETT ER, SOLTAN HC, and WIENS RG.

Mâle pseudohermaphroditism and pure gonadal dysgénésis in sisters

Amér. J. OBST O GYN

BERNARD R, STAHL A, COIGNET J, GIRAUD F, BUSQUET Y, PASSERON P.

Triploïdie chromosomique chez un nouveau né malformé

Ann. génétiques 10. 70. 74 ; 1967

BOMSEL-HELMREICH O.

Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères

Thèse sciences. PARIS. 1967

BOMSEL-HELMREICH O, THIBAUT C.

Développement d'oeufs triploïdes expérimentaux chez la lapine.

Ann. Biol. Animale. 2. 265.266 ; 1967

BOOK JA, SANTESSON B.

Malformations syndrom in man associated with triploïdy

LANCET 1. 858. 1960

BOOK JA, MASTERSON JG, SANTESSON B.

Malformations syndrom associated with triploïdy. Further chromosomes studies of the patient and his family.

Acta Génética 12. 193. 201. 1962

BOUÉ JG et BOUÉ A.

Les abérations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.

Presse Médicale 14, 635, 641, 1970.

BOUÉ JG et BOUÉ A.

Les abérations chromosomiques dans les avortements spontanés humains

C R Acad. Sciences.Paris

263. 2054. 2058 ; 1966

BOUÉ A, BOUÉ JG et DESHAYES E.

Lignées cellulaires humaines avec abérations chromosomiques
(trisomie, monosomie et triploïdie). Stabilité caryotypique, longévité.

Path. Biol. 16. 1047. 1051 ; 1968

BOUÉ JG, BOUÉ A, HENRY-SUCHET J, MERGER R et VINCENT C.

Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements spontanés par
aberration chromosomique.

Presse Médicale 16.1047.1051 ; 1968

BOUÉ JG, BOUÉ A, LAZAR P.

Les abérations chromosomiques dans les avortements.

Ann. Génétiques 10. 179. 187 ; 1967

BOUÉ JG, BOUÉ A et LAZAR P.

Corrélations entre les différentes anomalies observées dans les avortements
spontanés et les âges maternels.

C.R. Acad. Sciences Paris 269

Série D 680 ; 1969

BOUÉ JG, BOUÉ A et PHILIPPE E.

Durée de la gestation et durée de développement du zygote dans
les avortements humains dus à une abération chromosomique.

C.R. Acad. Sciences Paris

269, 420. 423 ; 1969

BOURGOIN P, BAYLET R, BALLON C, et GRATTEPANCHE H.

Exploration d'une hypothèse sur l'étiopathogénie des mûles hydatiformes.
Etude chromosomique.

Revue Française GYN et OBST.

60 . 673. 684 ; 1965

CARR DH.

Chromosomal abnormalities on their relations to disease

Canada M A J . 88. 456. 461 ; 1963

CARR DH.

Chromosomes studies in spontaneous abortions

OBST et GYN 26. 308. 326 ; 1965

CARR DH.

Chromosomes anomalies as a cause of spontaneous abortions

Américan J. OBST et GYN. 97. 283. 293 ; 1967

CARR DH.

Cytogenetic of abortion in comparatives aspects of reproduction failure

K. BENIRSCHKE édit. New-York. Springer Verlay
96. 115 ; 1967

CLENDENIN TM, and BENIRSCHKE K.

Chromosomes studies in spontaneous abortions

Lab. Invest. 12. 1281. 1292 ; 1963

COHEN J.

Aspect clinique des avortements génétiques humains.

Rev. PRAT. 26. 4133 . 4141. 1970

EDWARDS JH, YUNCKEN C, RUSHTON DI, RICHARDS S, MITTWOCH V.

Three cases of triploidy in man

Cytogenetics. 6. 81. 104. 1967

EDWARDS RG.

Colchicine induced heteroploidy in the mouse. The induction of triploidy by treatment of the gamete.

J. Exp. ZOOL. 137 .317. 348. 1958

ELLIS JR, MARSHALL R, HOWARDS LCS, PENROSE LS.

A girl with triploid cells.

Nature 198. 411 ; 1963

FERGUSON - SMITH MA.

Karyotype-Phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations.

J. Med. Genetique 2. 142. 155 ; 1965

FERRIER P, FERRIER S., STADLER G, BUHLER E, BANATTER F, KLEIN D.

Congenital asymetry associated with triploïd-diploïd
mosaicism and large sattelits

LANCET 1. 80 ; 1964

HARDEN DG.

Nuclear sex in triploïd human cells

LANCET 1. 483 ; 1961

HERTIG AT

La nidation des oeufs humains fécondés normaux et anormaux -
dans "Les fonctions de la nidation utérine et leurs troubles".

MASSON Edit. Paris 1960 -

HERTIG AT et ROCK J.

A series of pottentially abortive ova recovered from fertile women
prior to the first missed menstrual period.

Amer. J. OBST ans GYN. 58,698,988;1949

HALL B et KALLEN B.

Chromosomes studies in abortuses and stillborns infants

LANCET 1. 110. 111 ; 1964

HERTIG AT, EDMONDS HW.

Genesis of hydatiform môle

Arch. Path. (Chicago) 30. 260. 291 ; 19

HERTIG AT, ROCK J.

Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about
seven and nine days respectivly

Contrib. Embryo. Carneg. Inst.
Washington 33.169.186

GROPP A JUSSEN A. ODUNJO F

Neartriploïd chromosome constitution in epithelia cell culture of
Palatal mucosa from a case of cleft palate.

LANCET . 1. 1167 . 1964

.../...

INHORN SL, THERMAN E, PATAU K

Cytogenetics studies in spontaneous human abortion

Amer. J. CHIR.PATH. 42. 528; 1964

KERR M, RASHAD MN

Chromosomes studies in spontaneous abortions

Amer. J. OBST et GYN.94.322.329; 1966

LEJEUNE J.,SALMON CH.,BERGER R, RETHORE MO, ROSSIER A, JOB JC.

Chimère 46 XX/69 XXY

Ann. Génétique. 10. 188. 192 ; 1967

LEVY J., CHADEYRON PA, BOUE JG et FARAUT J.

Remarques sur une série de 5 oeufs abortifs triploïdes.

Congrès Tel-Aviv - Août 1967

MAGNIN et COLL

Les Mûles embryonnées.

Rev. Fr. GYN et OBST 59 n°2 -105.121-
1964 -

MAKINO S, SASAKI MS, FUKUSCHIMA T.

Triploïd chromosomes constitution in human chorionic lesions

LANCET 2. 1273. 1275 ; 1964

MAKINO S, SASAKI MS, FUKUSCHIMA T.

Cytologicals studies of tumours XLI chromosomes instability in human chorionic lesions.

Okagina Folia Anat.Jap.
40. 439. 465. 1965

MALL FP and MEYER AW.

Studies on abortuses. A survey of pathologic ova in the Carnegie Embryological Collection.

Contr. Embryol. 12 N° 56 ; 1921

MARDEN PM, SMITH DW, MAC DONALD MJ.

Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations

J. PEDIATR. 64.357.371 - 1964

MARQUEZ MONTER H.

El sexo de la mola hidatiform

Rev.Latino-Amer.d'Anat.7.57.66- 1963

MERGER R. PARENT B.

L'examen du placenta dans les avortements spontanés.

Rev. Franç.de Gynéc.58.369.377 - 1965

MINTZ B.

Genetic mosaicism in adult mice of quadruparental lineage.

Science. 148.1232.1233 - 1965

MITTWOCH V, ATKIN NB, ELLIS JR.

Barr bodies in triploid cells

Cytogenetics 2.323.330 - 1963

MULLER HJ.

Why polyploidy is rarer in animals than in plants.

Amer. Nat. 59. 346.353 - 1925

ORCEL L. et GIORGI H.

Etude anatomopathologique des produits ovulaires et de l'endomètre.

Rev. Prat. 26. 4063. 4104- 1970

PAPERNICK, BERKHAUER E.

Enfant triploïde à terme et thérapeutique hormonale.

Bull. Fed. Soc. Gyn. OBST 20.248 - 1968

PENROSE LS, DELHATY JDA.

Triploid cells culture from a macerated foetus.

LANCET i. 1261 - 1961

PHILIPPE E. et BOUE J.G.

Placenta et aberrations chromosomiques au cours des avortements spontanés.

Presse médicale 14-641-646- 1970

PHILIPPE E. BOUE JG.

Le placenta des aberrations chromosomiques létales.

Ann. Anat. Pathol. 14 - 3 - 249-266-1968

POLANI PE.

Chromosomes anomalies and abortion...

Develop. Med. Child Neurol;
8. 67. 70. 1966

ROCK J et HERTIG AT

The human conception during the first two weeks of gestation.

Amer. J. OBST and GYN.
55 ; 6, 14 ; 1948

SACREZ R, CLAVERT J; WILLARD D , RUMPLER Y, M'BEDE J, MEYER R, KORN R.

La triploïdie chez l'enfant.

Pédiatrie. 22.267.275 - 1967

SADOVSKY A et LAUFER. L

Placentals changes in early spontaneous abortion.

OBST - Gyn. 17 - 678 - 683 - 1961

SZULMAN AE.

Chromosomal aberrations in spontaneous human abortion.

New England J. Med. 272.811.818-1965

STOLTE LAM, von KESSEL HIAM, SEDEN JC, TIGDINK GAJ.

Chromosomes in hydatiform mōles

LANCET - 2 - 1144 - 1145 - 1960

THIEDE HA, CREASMAN WT and METCALFE S.

Antenatal analysis of the human chromosomes

Amer. J. OBST et GYN. 94. 589.590- 1966

THIEDE HA, METCALFE S.

Chromosomes and human pregnancy wastage

Amer. J. OBST et GYN. 96. 1132 - 1966

THIEDE HA and SALM S.B.

Chromosomes studies of spontaneous sbortions

Amer. J. OBST et GYN 90. 205.215 - 1966

WAXMAN SH, ARAKAKI DT and SMITH JB.

Cytogenetics of foetal abortions

Pediatrics. 39. 425. 432 - 1967

WIEDEMANN HR, TOLKDORF M, HANSEN HG.

Congenital asymetry associated with diploïd-triploïd mosaïcism
and large satellit.

LANCET 1. 1166 - 1964

WINGATE L.

Chromosomes abnormality as a possible cause of habitual abortion

Bristol Med. Chir. J. 80. 5. 7. 1965

TURPIN R. , LEJEUNE J.

Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques)

1er vol GAUTHIER VILLARS Edit.Paris
1965

Standardization of procedures for chromosomes studies in abortion

Bull. O.M.S. 3.4.5.765.781 - 1966
